Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Marburg.
Direktor: Professor Dr. med. M. Baur.

Coramin (Ciba)
als Analeptikum bei Vergiftungen durch indifferente Narkotika und Kava-Kava.

(Nach Versuchen an Amphibienlarven).

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Adolf Behrends
approb. Zahnarzt aus Hingstheide (Holstein).

Marburg 1933

Buchdruckerei Joh. Hamel, Marburg-Lahn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 24. Februar 1933.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Prof. Dr. med. Otto Geßner.
Korreferent: Prof. Dr. med. Max Baur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554407_0041

Inhaltsübersicht.

I. Einleitung.
II. Experimenteller Teil.
A. Allgemeine Vorbemerkungen, Plan der Arbeit.
B. Versuche an Feuersalamanderlarven.
1. Das Wirkungsbild und die Wirksamkeit von Coramin.
2. Die lähmenden und tödlichen Schwellenkonzentrationen von Aethylalkohol, Chloralhydrat, Avertin, Veronal und Kava-Kava.
3. Die analeptische Wirkung von Coramin.
a) Erst Coramin, dann Narkotikum.
b) Narkotikum und Coramin gleichzeitig.
c) Erst Narkotikum, dann Coramin.
α) Lähmende Schwellenkonzentrationen der Narkotika.
β) Toxische Konzentrationen der Narkotika.
γ) Letale Schwellenkonzentrationen der Narkotika.
d) Coramin in wiederholten Gaben nach Einwirkung toxischer Konzentrationen der Narkotika.
4. Vergleich der analeptischen Wirksamkeit von Coramin, Cardiazol und Hexeton.
III. Besprechung der Versuchsergebnisse.
IV. Zusammenfassung.

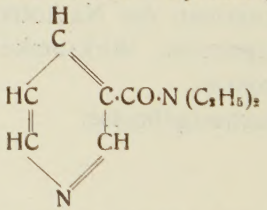
I. Einleitung.

Die Beeinflussung narkotischer Vergiftungen durch Analeptika spielt für den Arzt heute eine um so größere Rolle, als bei der Zunahme des Verbrauchs und bei der Zugänglichkeit vieler Narkotika die Zahl der Vergiftungen (meist in Gestalt von Selbstmordversuchen) mit narkotischen Mitteln stark zugenommen hat.

Besonders häufig wird der Arzt ein gutes Analeptikum in allen Fällen gebrauchen, wo eine zentrale Atem- und Kreislaufschädigung im Verlauf von Selbstvergiftungen und von nichtsteuerbaren Narkosen (z. B. mit Avertin oder Pernokton) auftritt. Aber auch zur Behebung von Kollapszuständen und anderen lebensbedrohlichen Atem- und Kreislaufstörungen ist ein sicher wirksames und leicht anwendbares Analeptikum mit großer therapeutischer Breite außerordentlich wertvoll.

Ein Analeptikum, das vor etwa 10 Jahren in den Handel gebracht worden ist und seitdem in zahlreichen experimentellen und klinischen Berichten immer wieder sehr günstig beurteilt werden konnte, ist das Coramin (Ciba).

Chemisch ist das Coramin = Pyridin-β-carbonsäurediäthylamid:



und stellt eine hellgelbe Flüssigkeit von syrupöser Konsistenz dar.

Das Coramin zeichnet sich vor dem früher als Analeptikum meist gebrauchten Kampfer nicht nur durch seine stärkere und zuverlässigere Wirkung aus, sondern es ist dem Kampfer auch darin überlegen, daß es wasserlöslich ist (in allen Mengenverhältnissen mischbar mit Wasser) und sowohl oral wie subkutan, intramuskulär und intravenös gut vertragen und schnell resorbiert wird. Die Wasserlöslichkeit teilt das Coramin nur mit dem Cardiazol, während ein etwas älteres Kampferersatzmittel, das Hexeton,

neben anderen Nachteilen die unangenehme Eigenschaft hat, für sich allein in Wasser praktisch unlöslich zu sein und erst durch den Zusatz des nicht indifferenten salicylsauren Natrons wasserlöslich zu werden.

Von den experimentellen Untersuchungen über Coramin sind in erster Linie die Arbeiten von *Faust* 1), *Uhlmann* 2) und *Asher* 3) zu nennen, aus denen hervorgeht, daß das Coramin alle analeptischen Eigenschaften des Kampfers in gesteigertem Maße besitzt. Die Atmung wird durch Erregung des Atemzentrums in der Frequenz gesteigert und im Volumen vergrößert, eine Wirkung, die auch nach Morphin (Schädigung der Atmung) deutlich in die Erscheinung tritt. Am Herzen fanden diese Autoren das Coramin sehr günstig wirkend und zwar etwa zwischen Kampfer und Koffein stehend. Nach *Asher* 3) ist das Coramin sowohl bezüglich der Atemerregung wie auch in seiner Wirkung auf das Vasomotorenzentrum und den Kreislauf allgemein nicht nur dem Kampfer, sondern auch dem Cardiazol überlegen, dessen analeptische Wirkung sich als nicht so stark und vor allem als nicht so lange anhaltend wie die des Coramins erwies. Schon von den genannten Autoren wird die sehr große therapeutische Breite des Coramins hervorgehoben, und *Schübel* 4) konnte zeigen, daß längere Verabreichung von Coramin bei keiner der vielen von ihm untersuchten Tierarten zur Gewöhnung führt, eine Feststellung, die auch beim Menschen bestätigt werden konnte, und die das Coramin in seinem hohen analeptischen Wert noch steigert. Klinische und zwar durchweg günstige Erfahrungen mit Coramin sammelten eine große Reihe von Autoren, von denen hier nur *Thannhauser* und *Fritzel* 5), *Burian* 6), *Wuth* 7), *Guth* 8), *Straumann* 9), *Buschmann* 10), *Hirsch* 11), *Guggenheimer* 12), *Fahrenkamp* 13), *Beutel* 14) neben vielen anderen erwähnt werden sollen.

In jüngster Zeit rückte durch die Untersuchungen von *Crohn* 15), *Killian* und *Uhlmann* 16) das Coramin sehr in den Vordergrund des Interesses. *Crohn* 15) konnte zeigen, daß das Coramin Vergiftungen mit Schlafmitteln, anderen Narkotika, Kohlenoxyd und andere Vergiftungen überaus günstig im analeptischen Sinne zu beeinflussen und selbst in verzweifelten Fällen noch Rettung zu bringen vermag.

Die analeptische Wirkung von Coramin bei experimentellen Vergiftungen durch Narkotika am Tier zu untersuchen, wurde mir von Herrn Professor *Dr. Geßner* als Aufgabe gestellt. Es sollten dabei in möglichst großen Reihenversuchen die Bedingungen studiert werden, unter denen das Coramin seine — an sich sowohl experimentell als auch klinisch erwiesene — analeptische Wirkung äußern würde, und ferner sollte untersucht werden, welchen Umfang diese günstige Coraminwirkung bei den verschiedenen experimentellen Vergiftungen mit Narkotika im Tierversuch annehmen würde.

II. Experimenteller Teil.

A. Allgemeine Vorbemerkungen.

Um die Möglichkeit zu haben, die Wirksamkeit von Coramin als Analeptikum an größeren Reihen von Tieren festzustellen, wählte ich Amphibienlarven und zwar auf Vorschlag von *O. Geßner* 17) die Larven des Feuersalamanders. Diese Tiere sind nämlich besonders geeignet für größere Versuchsreihen, da man von einem Muttertier eine genügend große Anzahl Larven (durchschnittlich 40—50)[1] erhalten kann. Man hat dadurch die größte Gewähr für eine möglichst gleiche Reaktionsfähigkeit der Tiere, was den meist recht verschieden reagierenden Warmblüterindividuen gegenüber ein großer Vorteil ist. Zu diesen Zweckmäßigkeitsgründen kommt außer der Kostenfrage noch hinzu, daß auch im Winter diese Tiere zu haben sind, zu einer Zeit, wo ich die vorliegenden Untersuchungen ausführte, (in den Monaten November und Dezember 1932 und Januar 1933).

Als Narkotika wählte ich in der Hauptsache indifferente Narkotika und zwar als Vertreter der Hirnrindenhypnotika den Aethylalkohol, das Chloralhydrat und das Avertin, als Vertreter der Hirnstammhypnotika das Veronal, Substanzen, die sämtlich auch großes praktisches Interesse beanspruchen; außerdem wurde das zwar praktisch nicht so bedeutsame narkotisch wirksame Harz der Kava-Kavawurzel von Piper methysticum[2] gewählt und

[1] In einem Falle wurden aus einem Salamanderweibchen 63 lebende Tiere herausgeschnitten.

[2] Verwendet wurde ein aus der mit Pepsin aufgeschlossenen Wurzel gewonnenes Extrakt in 50%igem Alkohol.

zwar deswegen, weil dieses Narkotikum chemisch einer anderen Gruppe angehört als die oben genannten Narkotika. Die ebenfalls geplanten Untersuchungen über die Beeinflussung experimenteller Vergiftungen mit Kohlenoxyd und Phosgen mußten, da über den Rahmen meiner Untersuchungen hinausgehend, vorläufig zurückgestellt werden.

Plan der Arbeit.

Um die mir gestellte Aufgabe zu lösen, ging ich in folgender Weise vor: Zunächst bestimmte ich das Wirkungsbild und die Wirksamkeit des Coramins an Salamanderlarven, dann die lähmenden und tödlichen Schwellenkonzentrationen von Aethylalkohol, Chloralhydrat, Avertin, Veronal und Kava-Kava. Darauf untersuchte ich den Einfluß von Coramin auf Larven, die unter der Wirkung der oben genannten Narkotika standen und zwar wurde Coramin teils vor der Vergiftung der Tiere (gewissermaßen als Prophylaktikum), teils gleichzeitig, teils nach Eintreten der narkotischen Wirkung (gewissermaßen als Therapeutikum) zugeführt. Bei den Untersuchungen wurden sowohl die Konzentrationen der Narkotika und des Coramins, wie auch die Dauer der Einwirkung weitgehend verändert.

Anhangweise verglich ich die analeptische Wirkung des Coramins im Tierversuch mit der von Cardiazol und Hexeton.

Methodik: Bei der Ausführung der Versuche ging ich so vor, daß ich je eine Larve in eine Kristallisierschale brachte, die etwa 30 ccm faßte. In jede Schale wurde genau 20 ccm Lösung abgemessen. Zur Verwendung kamen nur mit Leitungswasser täglich frisch hergestellte Lösungen. Die Aethylalkohollösungen wurden volumetrisch hergestellt durch Verdünnung des Alkoholus absolutus pro analysi (Merck) unter Berücksichtigung aller hierbei zu beachtenden Momente. Wegen des Einflusses der Temperatur wurde darauf geachtet, daß sie für dieselben Versuchsreihen und während eines Versuches von Anfang bis zu Ende die gleiche blieb und daß sie im übrigen nur im engen Rahmen schwankte.

Im Ganzen führte ich 768 Einzelversuche aus an 369 Larven, die teilweise mehrmals, aber nur nach einer mehrtägigen, vollständigen Erholung gebraucht wurden. Es wurde aber darauf

geachtet, daß für die endgültigen Hauptversuche nur frische Tiere zur Verwendung kamen.

Da sich auch bei meinen Versuchen die von *O. Geßner* 17) mehrfach angegebenen Erfahrungen, daß trotz gleichartiger Methodik und gleicher Versuchstiere zu verschiedenen Zeiten recht verschiedene Werte herauskommen, bestätigten, machte ich mir zum Grundsatz, bei allen Versuchsreihen gleichzeitig Kontrollen mit anzusetzen, wie dies in den Tabellen zum Ausdruck kommt.

Bezüglich der Tabellen ist zu erwähnen, daß die Bezeichnung „Krämpfe" den Eintritt des Krampfzustandes bezeichnet, der sich im Verlaufe der Coraminwirkung von gewissen Konzentrationen ab einstellt. Die Bezeichnung „Lähmung" bedeutet, vom Beginn der Vergiftung an gerechnet, den Eintritt desjenigen Zustandes, wo die Larven Rückenlage ertrugen und spontan und auf Reize (Berühren mit einem Glasstäbchen) keine Bewegungen mehr ausführten. Sobald die Tiere gelähmt waren, wurden sie in reines Leitungswasser gebracht und die Zeit vom Flüssigkeitswechsel bis zur Erholung festgestellt. „Erholung" nahm ich dann an, wenn die Larven wieder spontane Bewegungen ausführten und ihre normale Körperlage wieder einnahmen.

Aus der großen Zahl der Einzelversuche werden aus Raumgründen und zur Erleichterung der Uebersicht im Folgenden nur jeweils einige Beispiele aufgeführt und durch Tabellen erläutert.

B. Versuche an Feuersalamanderlarven.

1. Das Wirkungsbild und die Wirksamkeit von Coramin.

Entsprechend den Erfahrungen über die Wirkung des Coramins an anderen Tierarten (s. Literatur in der Einleitung) war zu erwarten, daß das Coramin auch an den Salamanderlarven zunächst ein Erregungsstadium mit Krämpfen und erst in verhältnismäßig hohen Konzentrationen eine Lähmung hervorrufen würde. Meine Versuche bestätigten diese Erwartungen, wie die Tabelle I zeigt.

Tabelle I.

Bestimmung des Wirkungsbildes und der Wirksamkeit von Coramin bei Salamanderlarven.

Die Zahlen in den Spalten II—IV = Zeit in Minuten bis Eintritt der Krämpfe (II), Lähmung (III) und Erholung (IV) (Diese vom Eintritt der Lähmung an gerechnet).

I. Coramin-konzentration	II. Krämpfe	III. Lähmung	IV. Erholung
1 : 50	3	39	44
1 : 100	5	99	16
1 : 250	8		—
1 : 500	8	keine	—
1 : 1000	10	Lähmung	—
1 : 2500	13	innerhalb	—
1 : 5000	116	6 Stunden	—
1 : 10000	156		—

Aus Tabelle I geht hervor, daß das Coramin in einer Konzentration von 1 : 10000 noch wirksam ist. Zunächst ruft es Erregungszustände mit Reflexsteigerung hervor und führt schließlich, den verschiedenen Konzentrationen entsprechend, zu mehr oder weniger starken klonisch-tonischen Krämpfen. Die Tiere werden durch klonische Zuckungen, die den Körper halbkreisförmig und S-förmig verbiegen, hin und her geworfen, dann folgen in Streckstellung tonische Krämpfe, die insbesondere am Schwanz sehr deutlich in Erscheinung treten. Während der klonischen Zuckungen sperren die Tiere fast regelmäßig das Maul auf und erbrechen ihre vorher aufgenommene Nahrung (kleine Würmer). Diesen Zuständen folgt bei hohen Konzentrationen (1 : 50 nach einer Einwirkungszeit von 39 Minuten und 1 : 100 nach 99 Minuten) ein Lähmungsstadium, aus dem sich die Tiere aber schon nach 44 bzw. 16 Minuten nach Einbringen in Leitungswasser erholen. Nach der Erholung aus der Lähmung beobachtete ich bei diesen Tieren noch längere Zeit Krämpfe. Coramin 1 : 250 führte selbst nach 6 Stunden Einwirkungsdauer nicht zur Lähmung. Die lähmende Schwellenkonzentration liegt demnach bei 1 : 100 und die eben noch wirksame Konzentration unter 1 : 10000. Es ergibt sich dar-

aus eine außerordentlich große therapeutische Breite des Coramins für Salamanderlarven (>100).

---

2. Die lähmenden und tödlichen Schwellenkonzentrationen von Aethylalkohol, Chloralhydrat, Avertin, Veronal und Kava-Kava.

Um die Wirkung des Coramins als Analeptikum bei Vergiftungen durch indifferente Narkotika und Kava-Kava prüfen zu können, war es notwendig, die lähmenden und tödlichen Schwellenkonzentrationen von Aethylalkohol, Chloralhydrat, Avertin, Veronal und Kava-Kava zu bestimmen. Als lähmende Schwellenkonzentration sah ich diejenige Pharmakon-Konzentration an, die innerhalb von 5 Stunden noch lähmend wirkte. Sobald die Lähmung eingetreten war, wurden die Larven in gewöhnliches Leitungswasser gebracht. Als tödliche Schwellenkonzentration wurde diejenige bezeichnet, welche innerhalb von 6 Stunden noch den Tod der Larven herbeiführte. Festgestellt wurde der Tod durch Beobachtung mit einer binokularen Lupe am Herzstillstand; gesichert wurde die Diagnose durch Einbringen in Leitungswasser und durch die Feststellung, daß die Zirkulation nicht wieder eintrat.

Bestimmt wurden diese Konzentrationen an 90 Tieren in mehreren Versuchsreihen, deren Ergebnisse in Tabelle II und III zusammengestellt sind. (s. S. 13 = Tab. II, S. 14 = Tab. III).

Tabelle II.

Die lähmenden Schwellenkonzentrationen der Narkotika.

Die Zahlen in den Spalten II, IV, VI, VIII, X = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Lähmung.
∞ = Keine Lähmung innerhalb von 5 Stunden eingetreten.

Aethylalkohol		Chloralhydrat		Avertin		Veronal		Kava-Kava	
I. Konz.	II. Lähmung	III. Konz.	IV. Lähmung	V. Konz.	VI. Lähmung	VII. Konz.	VIII. Lähmung	IX. Konz.	X. Lähmung
1 : 25	13	1 : 100	30	1 : 10000	11	1 : 200	63	1 : 200	15
1 : 50	17	1 : 250	40	1 : 20000	21	1 : 300	70	1 : 300	20
1 : 100	29	1 : 500	107	1 : 25000	47	1 : 333	127	1 : 400	42
1 : 125	33	1 : 600	121	1 : 30000	65	1 : 400	210	1 : 500	55
1 : 150	∝	1 : 700	∞	1 : 40000	100	1 : 450	∞	1 : 600	∞
1 : 200	∞	1 : 800	∞	1 : 50000	∞	1 : 500	∞	1 : 700	∞

Aus Tabelle II ersieht man, daß sich in meinen Versuchen folgende lähmende Schwellenkonzentrationen ergeben haben:

Aethylalkohol	1 : 125
Chloralhydrat	1 : 600
Avertin	1 : 40000
Veronal	1 : 400
Kava-Kava	1 : 500

Auffallend hoch erscheint hiernach die Wirksamkeit von Avertin gegenüber den anderen Narkotika, insbesondere gegenüber dem Veronal. Wieweit für diese Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Narkotika die verschieden starke Resorption und die verschieden starke Zerstörung der einzelnen Narkotika im Larvenorganismus verantwortlich zu machen ist, kann aus meinen Untersuchungen nicht abgeleitet werden.

Die Bestimmung der tödlichen Schwellenkonzentration nahm ich nicht nur deswegen vor, weil ich den Einfluß von Coramin auch auf tödliche Konzentrationen der Narkotika untersuchen wollte, sondern auch deswegen, weil der Vergleich der tödlichen mit der lähmenden Schwellenkonzentration ein Bild von der therapeutischen Breite der untersuchten Pharmaka gewinnen läßt. Das Ergebnis dieser Untersuchungen findet sich in Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III.

Die tödlichen Schwellenkonzentrationen der Narkotika.

Die Zahlen in den Spalten II, IV, VI, VIII = Zeit in Minuten bis Eintritt des Todes.

∞ = nicht tot innerhalb 6 Stunden.

Aethylalkohol		Chloralhydrat		Avertin		Kava-Kava	
I. Konz.	II. Tod.	III. Konz.	IV. Tod.	V. Konz.	VI. Tod.	VII. Konz.	VIII. Tod.
1 : 15	34	1 : 25	39	1 : 500	13	1 : 25	157
1 : 20	44	1 : 50	89	1 : 1000	38	1 : 50	∞
1 : 25	155	1 : 100	151	1 : 1500	∞	1 : 100	∞
1 : 30	∞	1 : 200	∞	1 : 2000	∞	1 : 200	∞
1 : 40	∞	1 : 250	∞	1 : 3000	∞	1 : 250	∞

Aus Tabelle III ergibt sich, daß die tödlichen Schwellenkonzentrationen der untersuchten Narkotika bei Salamanderlarven sind:

Aethylalkohol	1 : 25
Chloralhydrat	1 : 100
Avertin	1 : 1000
Veronal	nicht ermittelt
Kava-Kava	1 : 25

Für Veronal konnte auf diesem Wege für Salamanderlarven keine tödliche Schwellenkonzentration bestimmt werden, da sie höher lag als die Löslichkeit dieses Pharmakon (1 : 150).

Setze ich nun die Werte für die tödlichen zu denen für die lähmenden Schwellenkonzentrationen in Beziehung, so ergeben sich für die therapeutische Breite folgende Werte:

Aethylalkohol	5
Chloralhydrat	6
Avertin	40
Veronal	nicht bestimmt
Kava-Kava	20

Man kommt also zu dem Ergebnis, daß bei den Salamanderlarven das Avertin von den untersuchten Pharmaka nicht nur die größte Wirksamkeit hat, sondern auch die größte therapeutische Breite aufweist.

---

3. Die analeptische Wirkung von Coramin.

Nach Ermittlung der in Abschnitt 1 und 2 aufgeführten Werte für Coramin allein und für die Narkotika allein, schritt ich nunmehr zum Hauptteil meiner Aufgabe, der Untersuchung der analeptischen Wirkung von Coramin.

a) Erst Coramin, dann Narkotikum.

Um die analeptische Wirkung von Coramin zu prüfen, ging ich zunächst so vor, daß ich die Larven bis auf die Kontrollen je einzeln in eine Schale mit 20 ccm Coramin 1 : 500 brachte und dann nach Eintritt der Coraminerregung (etwa 15—16 Minuten) in die lähmenden Konzentrationen der Narkotika brachte. Es wurden je 3 Tiere derselben Konzentration des betr. Narkotikum ausgesetzt. Tier I wurde vorbehandelt mit Coramin 1 : 500 und kam dann in die Narkotikumlösung ohne Coraminzusatz; Tier II, in gleicher

Weise mit Coramin vorbehandelt, kam in die Narkotikumlösung mit Coraminzusatz 1 : 500; und Tier III (Kontrolle) ohne Vorbehandlung nur in die Narkotikumlösung. In der Narkotikumlösung verblieben alle 3 Tiere jeweils bis zur Lähmung, dann wurden alle Tiere in reines Leitungswasser gebracht.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle IV wiedergegeben.

Tabelle IV.

Erst Coramin 1 : 500 bis zum Eintritt des Erregungsstadiums, dann Narkotikum mit und ohne Coraminzusatz.

L = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Lähmung durch Narkotikum,
E = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Erholung.

Narkotika:		I. Tiere mit Coramin 1 : 500 vorbehandelt, dann in Narkotikum ohne Coraminzusatz	II. Tiere mit Coramin 1 : 500 vorbehandelt, dann in Narkotikum mit Coraminzusatz 1 : 500	III. Tiere ohne Coramin-Vorbehandlung in Narkotikum ohne Coraminzusatz (Kontrolle)
Äthylalhohol	L	15	22	13
1 : 50	E	10	12	38
Chloralhydrat	L	88	126	38
1 : 500	E	173	136	180
Avertin	L	40	133	24
1 : 25000	E	85	45	100
Veronal	L	91	68	66
1 : 200	E	20½ Std.	nicht i. 4 Std.	201
Kava-Kava	L	61	20	23
1 : 200	E	52	58	96

Aus Tabelle IV geht hervor, daß die Zeit bis zum Eintritt der narkotischen Lähmung der mit Coramin vorbehandelten Tiere verlängert ist, außer bei Kava-Kava 1 : 200 + Coramin 1 : 500. Diese Ausnahme kann man als eine Unregelmäßigkeit betrachten, da sie bei anderen Versuchsreihen bei diesem Mittel nicht vorhanden war, vielmehr auch hier ein Hinausschieben der Lähmung zu beobachten war. Am günstigsten sind die Ergebnisse bei den mit Coramin vorbehandelten Larven, die zum Narkotikum noch

Coramin erhielten. Das gilt besonders auch für die Erholungszeit, die den unvorbehandelten Tieren gegenüber verkürzt ist. Eine Ausnahme machen die Veronaltiere, wo die unvorbehandelte Larve schneller erholt war als die vorbehandelten Geschwister. Ganz besonders günstig liegen die Verhältnisse bei Chloralhydrat und Avertin, wo schon die alleinige Vorbereitung mit Coramin die Lähmung erheblich später und die Erholung deutlich früher eintreten ließ als bei den Kontrolltieren. Zusatz von Coramin zur Narkotikumlösung ließ bei den Chloralhydrat- und Avertinlarven den Eintritt der Lähmung auffallend weit sich verzögern und die Erholungszeit ganz bedeutend verkürzen gegenüber den Kontrollen. Weiterhin läßt sich aber aus den Versuchen entnehmen, daß Coramin gleichzeitig mit dem Narkotikum zur Einwirkung gebracht, eine günstigere analeptische Wirkung zu entfalten vermag, als wenn es nur prophylaktisch gegeben wird. Aus diesem Grunde untersuchte ich in weiteren Versuchsreihen den Einfluß von Coramin bei gleichzeitiger Zufuhr zusammen mit dem Narkotikum, deren Ergebnisse im folgenden Abschnitt beschrieben sind.

b) Narkotikum und Coramin gleichzeitig.

Um festzustellen, ob durch Coraminzusatz ein Einfluß auf die Wirkung der Narkotika (Aethylalkohol, Chloralhydrat, Avertin, Veronal und Kava Kava) in lähmenden Konzentrationen bei Larven ausgeübt wird, wählte ich nicht nur die lähmenden Schwellenkonzentrationen der Narkotika, sondern auch noch einige stärkere Konzentrationen. Coramin wurde ebenfalls in verschiedenen krämpfeerregenden, aber nicht lähmenden Konzentrationen den Lösungen zugesetzt. Gleichzeitig wurden Larven von demselben Muttertier in 20 ccm Lösung ohne Coraminzusatz gebracht, um eine zuverlässige Vergleichsmöglichkeit (Kontrollen) zu haben. Es wurde beobachtet, ob und in welcher Zeit die Tiere gelähmt wurden. Sofort nach Eintritt der Lähmung wurden die Larven in gleichtemperiertes Leitungswasser gebracht und von diesem Augenblick an wurde die Erholung abgewartet.

In Tabelle V sind die Ergebnisse dieser Versuchsreihen, die ich an 205 Larven ausführte, zusammengestellt. (s. S. 18).

Aus der Tabelle V ergibt sich für den analeptischen Einfluß von Coramin auf die Wirkung der Narkotika folgendes Bild:

Tabelle V.

Coramin und Narkotikum gleichzeitig.

L = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Lähmung.
E = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Erholung.
∞ = Lähmung ganz ausgeblieben.

Narkotika:		Tiere in Narkotikum ohne Coramin (Kontrollen) I.	Tiere in Narkotikum mit Coramin		
			Coramin 1 : 1000 II.	Coramin 1 : 500 III.	Coramin 1 : 250 IV.
Aethylalkohol	L	33	34	61	113
1 : 100	E	37	11	10	11
1 : 50	L	17	21	21	19
	E	59	21	13	14
1 : 25	L	8	13	16	9
	E	109	50	32	39
Chloralhydrat	L	123	∞	123	142
1 : 600	E	nicht in 120	—	70	33
1 : 500	L	95	∞	113	122
	E	223	—	61	66
Avertin	L	43	∞ keine Lähmung innerhalb 4 Stunden		
1 : 30000	E	65			
1 : 25000	L	19			
	E	28			
1 : 20000	L	16	24	100	61
	E	54	22	20	11
Veronal	L	203	245	∞	118
1 : 400	E	219	nicht in 240	—	172
1 : 300	L	72	178	215	129
	E	12	nicht in 330	nicht in 300	54
1 : 200	L	62	96	112	83
	E	180	nicht in 360	nicht in 360	192
Kava-Kava	L	11	∞	133	91
1 : 500	E	60	—	5	9
1 : 300	L	51	∞	60	64
	E	40	—	15	10
1 : 100	L	96	∞	17	21
	E	8	—	25	20

α) Aethylalkohol.

Der Eintritt der Lähmung ist in allen Fällen durch das Coramin verzögert, die Zeit bis zur Erholung dagegen recht erheblich verkürzt. Am auffälligsten tritt die Wirkung des Coramins bei der Kombination Aethylalkohol 1 : 100 + Coramin 1 : 250 in die Erscheinung, wo die Lähmung über das dreifache später und die Erholung dreimal schneller eintritt als bei den Kontrolltieren. Selbst bei Aethylalkohol 1 : 25 (4%!) bewirkte Coramin 1 : 500 eine bedeutende Verzögerung des Lähmungseintrittes und eine ganz erhebliche Beschleunigung der Erholung. Bei dem Zusatz von Coramin 1 : 500 ist in allen Fällen die kürzeste Erholungszeit zu beobachten.

β) Chloralhydrat.

Beim Chloralhydrat wirkte sich der Einfluß von Coramin ebenfalls wieder so aus, daß bei den mit Coramin kombinierten Chloralhydratlösungen die Lähmung hinausgeschoben, während die Zeit bis zur Erholung recht erheblich verkürzt ist gegenüber den Kontrolltieren. Zwar ist bei dem Versuch Chloralhydrat 1 : 600 + Coramin 1 : 500 die Zeit bis zum Eintritt der Lähmung nicht verlängert, wohl aber die Zeit bis zur Erholung erheblich verkürzt. Auffällig schnell erholte sich das mit Chloralhydrat 1 : 600 + Coramin 1 : 250 beeinflußte Tier, wie überhaupt der Zusatz von Coramin 1 : 250 zum Chloralhydrat einen außerordentlich günstigen Einfluß im analeptischen Sinne hat, günstiger noch als die Konzentration 1 : 500.

γ) Avertin.

Besonders in die Augen springend ist der Einfluß von Coramin auf die Avertinwirkung. Hier konnte ich beobachten, daß der Zusatz von Coramin in allen geprüften Konzentrationen, selbst bei solchen Avertinkonzentrationen, die die Kontrolltiere schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit lähmten, den Eintritt der Lähmung sogar vollkommen zu verhindern und somit die Avertinwirksamkeit ganz aufzuheben vermochte. Aber auch bei den Avertin-Coraminlösungen, bei denen noch eine Lähmung eintrat, war diese sehr erheblich hinausgeschoben, während die Erholung ganz bedeutend früher eintrat.

δ) Veronal.

Beim Veronal konnte ich wiederum beobachten, daß der Zusatz von Coramin in allen 3 gebrauchten Konzentrationen nicht nur den Eintritt der Lähmung hinauszuschieben, sondern auch in einem Falle sogar den Eintritt vollkommen zu verhindern vermochte. Eigenartigerweise ist die Zeit bis zum Eintritt der Erholung nicht, wie bei den anderen Pharmaka verkürzt, nur bei dem Versuch Veronal 1 : 400 + Coramin 1 : 250 ist dies der Fall. Wodurch diese Erscheinung zu erklären ist, läßt sich aus meinen Versuchen nicht mit Sicherheit ersehen. Doch liegt die Vermutung nahe, daß das Veronal, wie beim Menschen und bei warmblütigen Tieren überhaupt, auch bei den Salamanderlarven sehr langsam ausgeschieden wird, wie dies auch in den Veronalversuchen ohne Coraminzusatz zum Ausdruck kommt.

ε) Kava-Kava.

Der Zusatz von Coramin zu Kava-Kavalösungen ließ wieder die analeptische Wirkung von Coramin sehr deutlich in Erscheinung treten. Außer der Kombination Kava-Kava 1 : 500 + Coramin 1 : 250 war in allen anderen Fällen die Zeit bis zum Eintritt der Lähmung verlängert und bis zum Eintritt der Erholung recht erheblich verkürzt gegenüber den Kontrolltieren.

Hieran anschließend versuchte ich festzustellen, ob das Coramin einen merklichen Einfluß auch bei gleichzeitiger Darreichung zu letalen Konzentrationen auszuüben vermochte. Es wurden von jedem Pharmakon nur einige Konzentrationen untersucht und auf den Eintritt der Lähmung und des Todes geachtet, wobei noch zu bemerken ist, daß die Tiere nach der Lähmung weiter in der Narkotikumlösung verblieben, bis der Tod eintrat.

Tabelle VI gibt einen derartigen Versuch im Auszug wieder (s. S. 21).

Aus Tabelle VI geht hervor, daß das Coramin den Eintritt der Lähmung bei diesen hohen, letalen Konzentrationen nur beim Avertin merklich verzögert. Den Eintritt des Todes schiebt es dagegen z. T. sehr erheblich hinaus. Auch hier wirkt es wieder am besten beim Avertin, wo das mit Coramin behandelte Tier erst nach doppelt so langer Zeit zugrunde ging wie das Kontrolltier. Fast ebenso günstig liegen die Verhältnisse beim Chloralhydrat.

Tabelle VI.

Coramin 1 : 500 und Narkotikum in tödlicher Konzentration gleichzeitig.

L = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Lähmung.
T = Zeit bis zum Eintritt des Todes.

Narkotika:		Tiere i. Narkotikum ohne Coramin (Kontrollen)	Tiere i. Narkotikum mit Coramin 1 : 500
Aethylalkohol	L	12	12
1 : 25	T	49	51
1 : 20	L	12	11
	T	47	50
Chloralhydrat	L	17	55
1 : 100	T	135	310
1 : 50	L	11	30
	T	80	108
Avertin	L	5	15
1 : 1000	T	42	80
Kava-Kava	L	8	8
1 : 25	T	108	130

In allen Fällen ist aber der günstige analeptische Einfluß von Coramin 1 : 500 sehr deutlich zu bemerken.

Betrachtet man noch einmal die Ergebnisse der Versuchsreihen 3b, so kann man folgende Schlüsse daraus ziehen: Bei sämtlichen 5 untersuchten Narkotika war es möglich, ihre Wirkung bei gleichzeitigem Coraminzusatz merklich zu beeinflussen. Am deutlichsten zeigte sich der analeptische Einfluß des Coramins beim Avertin, wo es möglich war, den Eintritt der Lähmung selbst bei Konzentrationen, die noch erheblich über der lähmenden Schwelle liegen, vollkommen zu verhindern.

Ueber die vorteilhafteste Coraminkonzentration bei gleichzeitiger Gabe zum Narkotikum läßt sich nichts genaues sagen. Es scheint jedenfalls die Konzentration 1 : 1000 zu schwach zu sein, obwohl sie immerhin noch einen günstigen Einfluß auf die Wirkung der narkotischen Pharmaka ausübt. Die Konzentration 1 : 500 zeigte sich in den meisten Fällen der von 1 : 250 überlegen,

besonders in Bezug auf den Eintritt der Lähmung. Die Erholung trat in den meisten Fällen am frühesten nach vorherigem Coraminzusatz 1 : 250 ein. Diese Versuche haben aber ferner gezeigt, daß das Coramin wohl in der Mehrzahl der Fälle eine analeptische Wirkung auszuüben vermag, daß man aber, um den günstigsten Einfluß zu erreichen, zu den verschiedenen Pharmaka nicht die gleiche Coraminkonzentration wählen kann, ein Punkt, der auch für die Praxis wichtig sein dürfte, weil er zeigt, daß die Coraminbehandlung nicht schematisch vorgenommen werden darf, sondern den speziellen Verhältnissen angepaßt werden muß.

c) Erst Narkotikum, dann Coramin.

Nachdem ich den Einfluß des Coramins bei vorheriger und gleichzeitiger Zufuhr zum Narkotikum, also gewissermaßen die prophylaktische Wirkung von Coramin, untersucht hatte, ging ich im folgenden dazu über, erst das Narkotikum zu geben und dann zu untersuchen, welchen Einfluß das Coramin auf diese Vergiftungen auszuüben vermochte, und prüfte somit gewissermaßen die therapeutische Wirkung von Coramin, sodaß dieser Teil meiner Untersuchungen in praktischer Hinsicht von besonderer Bedeutung sein dürfte.

α) Lähmende Schwellenkonzentrationen.

In den folgenden Versuchsreihen ging ich dazu über, den Einfluß von Coramin auf Salamanderlarven, die gelähmt waren, zu prüfen, was ja der praktischen Anwendung dieses Analeptikum am meisten entspricht. Zunächst untersuchte ich den Einfluß von Coramin auf Tiere, die durch die etwas oberhalb der lähmenden Schwelle liegenden Konzentrationen der oben genannten Narkotika gelähmt waren und dann sofort in die Coraminlösung kamen. Zum Vergleich wurden die Kontrolltiere, ebenfalls sofort nach der Lähmung, in reines Leitungswasser gebracht. Gleichzeitig untersuchte ich verschiedene Coraminkonzentrationen auf ihre Wirkung. Es kamen also sofort nach Eintritt der Lähmung von jedem Pharmakon ein Tier in Leitungswasser (Kontrolle), eins in Coramin 1 : 500 und das dritte in Coramin 1 : 250.

In Tabelle VII habe ich einen dieser Versuche wiedergegeben. (Tabelle VII s. S. 23).

Tabelle VII.

Erst Narkotikum, dann Coramin.

(Salamanderlarven bis zur Lähmung in Narkotikum, dann in Coramin 1 : 500, bzw. 1 : 250, bzw. Leitungswasser (Kontrollen).

L = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Lähmung,

E = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Erholung.

Narkotika		Tiere nach der Lähmung in Leitungswasser (Kontrollen). I.	Tiere nach der Lähmung in Coramin 1 : 500 II.	Coramin 1 : 250 III.
Aethylalkohol 1 : 50	L	17	17	17
	E	31	6	3
Chloralhydrat 1 : 500	L	42	42	58
	E	93	2	2
Avertin 1 : 25000	L	27	26	26
	E	43	3	2
Veronal 1 : 200	L	44	44	44
	E	184	2	1
Kava-Kava 1 : 200	L	34	34	38
	E	58	2	2

Aus Tabelle VII ergibt sich zunächst einmal, daß die Lähmung durch dasselbe Narkotikum bei den 3 verschiedenen Tieren mit einer Ausnahme praktisch in genau derselben Zeit erfolgte, was als Beweis für die auf Seite 8 ausgesprochene Annahme angesehen wird, daß die von einem Muttertier abstammenden Salamanderlarven eine möglichst große Uebereinstimmung in der Reaktionsweise gegenüber Pharmaka zeigen. Als Hauptergebnis zeigt die Tabelle VII aber, daß die Erholung der gelähmten Larven in Coraminlösung nicht nur erheblich schneller als bei den Kontrollen in Leitungswasser, sondern fast schlagartig innerhalb einiger weniger Minuten eintritt. Beim Aethylakohol, Avertin und Veronal ist die Wirkung von Coramin 1 : 250 etwas schneller feststellbar als bei 1 : 500, dagegen sieht man keinen Unterschied beim Chloralhydrat und Kava-Kava. Der Vorgang der „Wiederbelebung"

aller mit Coramin behandelter narkotisierter Larven war sehr eindrucksvoll: die Tiere führten zunächst ruckartige Bewegungen aus, nahmen dann bald die normale Bauchlage wieder ein und verhielten sich, abgesehen von den durch das Coramin erzeugten Erregungserscheinungen, wie normal.

β) Toxische Konzentrationen der Narkotika.

Um den Verhältnissen in der Praxis näher zu kommen, wo der Arzt oft erst nach längerer Einwirkungszeit der Narkotika das Analeptikum Coramin verabreichen kann, schien es mir angebracht, in weiteren Versuchsreihen den Einfluß von Coramin auf Larven, die 4 Stunden lang in toxischen Narkotikakonzentrationen gelegen hatten, zu prüfen. Es wurden also die Tiere in die Lösungen gebracht und festgestellt, wann die Lähmung eintrat, worauf sie aber in der Narkotikumlösung verblieben. Erst nach 4 Stunden Einwirkungszeit wurden dann die schwer gelähmten Tiere, die alle einen stark verlangsamten Herzschlag hatten, in Coramin 1 : 500 gebracht. Von diesem Augenblick an wurde die Zeit bis zur Erholung gemessen. Gleichzeitig wurden die entsprechenden Kontrolltiere in Leitungswasser gesetzt.

In der Tabelle VIII ist beispielsweise ein solcher Versuch wiedergegeben. (s. S. 25).

Aus Tabelle VIII ersieht man, daß die Coramintiere sich sämtlich bedeutend schneller erholt haben als diejenigen, die in Leitungswasser gekommen waren. Auffallenderweise erholten sich die durch Chloralhydrat und Veronal gelähmten Tiere praktisch augenblicklich, während die Kontrolltiere sich erst am nächsten Tage erholten. Aber auch beim Avertin und Kava-Kava 1 : 250 tritt die Erholung sehr rasch ein, während sie am längsten dauert beim Aethylalkohol und Kava-Kava 1 : 100, aber immerhin noch erheblich schneller als bei den Kontrolltieren eintrat. Es wird besonders hervorgehoben, daß die erweckende Wirkung des Coramins nicht vorübergehend war; selbst bei den Veronaltieren, bei denen nach der schnellen Erholung aus der Narkose nach einiger Zeit wieder eine gewisse Abnahme der spontanen Bewegungen einsetzte, kam es selbst nach Stunden nicht wieder zur Lähmung. Es zeigte sich also, daß das Coramin auch einen sehr günstigen Einfluß im analeptischen Sinne auszuüben vermag bei Tieren, die mehrere Stunden lang einer stark toxischen Konzentration der Narkotika ausgesetzt und in tiefster Narkose waren.

Tabelle VIII.

Erst Narkotikum in toxischen Konzentrationen, 4 Stunden Einwirkungszeit der Narkotika, dann erst Coramin (1 : 500).

L = Zeit in Minuten (') bis Eintritt der Lähmung

E = Zeit in Min. (') bzw. Stunden (Std.) bis Eintritt der Erholung.

Pharmakonkonzentration		In Wasser (Kontrollen)	In Coramin 1 : 500
Aethylalkohol 1 : 50	L	18'	17'
	E	21 1/4 Std.	18'
1 : 80	L	24'	21'
	E	50'	18'
Chloralhydrat 1 : 250	L	42'	36'
	E	21 1/4 Std.	1'
1 : 500	L	89'	87'
	E	21 1/4 Std.	1'
Avertin 1 : 5000	L	6'	7'
	E	81'	3'
1 : 10000	L	10'	11'
	E	70'	2'
Veronal 1 : 200	L	144'	137'
	E	21 Std.	1'
Kava-Kava 1 : 100	L	12'	14'
	E	111'	53'
1 : 250	L	74'	41'
	E	34'	1'

In der Ueberzeugung, daß Versuche dieser Art den praktischen Verhältnissen am nächsten kommen, prüfte ich die Wirkung von Coramin auch noch auf Konzentrationen, die nahe an der tödlichen Schwelle liegen und 3 Stunden lang einwirkten. Es waren die Larven sehr schwer gelähmt und bei ihnen nur noch ganz schwache Lebenszeichen feststellbar, insbesondere war auch der Kreislauf stark geschädigt. Es ist für die Bedeutung des Coramins als Analeptikum natürlich außerordentlich wichtig, festzustellen, ob auch bei solch schweren Vergiftungen noch ein günstiger Einfluß durch Coramin zu erreichen ist. In der Anordnung der Ver-

suche wurde genau so verfahren wie bei der vorhergehenden Versuchsreihe, nur mit dem Unterschied, daß die Konzentrationen noch erheblich stärker (zum großen Teil doppelt so hoch) waren und die Pharmaka 3 Stunden lang auf die Larven einwirkten.

In Tabelle IX finden sich die Ergebnisse dieser Versuche zusammengestellt.

Tabelle IX.

Erst Narkotikum, toxische Konzentration, 3 Stunden Einwirkungsdauer, dann erst Coramin 1 : 500, bzw. Leitungswasser.

L = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Lähmung.

E = Zeit in Minuten bzw. Stunden bis zum Eintritt der Erholung, E- = Zeit in Minuten bis zum Eintritt des Todes

Pharmaka		Leitungswasser	Coramin 1 : 500
Aethylalkohol 1 : 25	L	11	11
	E	181	120
Chloralhydrat 1 : 100	L	19	14
	E-	45 Std.	E 22 1/2 Std.
Avertin 1 : 2500	L	12	12
	E	103	47
Veronal 1 : 150	L	46	109
	E	nicht i. 7 Std.	3
Kava-Kava 1 : 50	L	13	11
	E	181	107

Aus Tabelle IX geht hervor, daß man mit Coramin auch solch schwere Vergiftungen erheblich schneller zur Erholung bringen kann. Am schnellsten erholte sich das Veronaltier und zwar schon in 3 Minuten, während das Kontrolltier noch nicht in 7 Stunden erholt war. Am längsten dauerte die Erholung beim Chloralhydrat 1 : 100, nämlich 22 1/2 Stunden. Das Kontrolltier dagegen erholte sich überhaupt nicht wieder, nach 45 Stunden war keine Zirkulation mehr feststellbar. Bei Aethylalkohol, Avertin und Kava-Kava war die Erholungszeit um ein Drittel bis die Hälfte verkürzt.

γ). Letale Schwellenkonzentrationen der Narkotika.

Noch weiter als in der vorigen ging ich in den folgenden Versuchsreihen. Hier suchte ich festzustellen, ob es möglich ist,

durch Coramin den Eintritt des Todes bei den Larven zu verhindern, die letalen Konzentrationen ausgesetzt waren und erst einige Minuten vor dem voraussichtlichen Todeseintritt aus dieser Lösung in Coramin 1 : 500 kamen. Ich legte dabei die in Tabelle III aufgeführten Konzentrationen der einzelnen Narkotika zugrunde.

In Tabelle X habe ich einen solchen Versuch angeführt.

Tabelle X.

Erst letale Konzentrationen der Narkotika ohne Coramin, dann wenige Minuten vor Eintritt des Todes in Coramin 1 : 500, bzw. Leitungswasser D = Dauer (Min.) der Einwirkung der Narkotika, E+ = Zeit in Minuten bis zur Erholung und E— = Zeit in Minuten bis zum Eintritt des Todes.

Pharmaka		Leitungswasser (Kontrolle)	Coramin 1 : 500	
Aethylalkohol	D	34	D	34
1 : 20	E+	98	E+	62
Chloralhydrat	D	67	D	66
1 : 50	E—	67	E+	20 Std.
Avertin	D	31	D	32
1 : 1000	E—	35	E+	222
Kava-Kava	D	36	D	37
1 : 25	E+	358	E+	192

Tabelle X zeigt, daß das Coramin auch bei derartig schweren Vergiftungen noch gute Dienste leisten kann. Beim Chloralhydrat und Avertin wurden die Kontrolltiere schon nach kurzer Zeit getötet, die Coramintiere dagegen erholten sich wieder. Aethylalkohol und Kava-Kava wirkten überhaupt nicht tödlich, aber die Coraminlarven erholten sich ganz erheblich schneller als die Kontrollen.

Rückschauend auf diese Versuchsserie kann man den Schluß ziehen, daß das Coramin tatsächlich auch bei den schwersten narkotischen Vergiftungen der Salamanderlarven ein sehr leistungsfähiges Analeptikum darstellt. Dies ist als eine Bestätigung der klinischen Erfahrungen, insbesondere von *Crohn* 15) und *Killian* 16), durch das Tierexperiment anzusehen.

d) Coramin in wiederholten Gaben nach Einwirkung toxischer Konzentrationen der Narkotika.

Da nach den klinischen Berichten bei der Behandlung von Vergiftungen wiederholte Coramingaben die analeptische Wirkung zu steigern vermögen, schien es mir angebracht, zu untersuchen, ob auch bei den Larven durch mehrfache Coramingaben eine Steigerung der analeptischen Wirkung zu erreichen sein würde. Auch hier verwendete ich hoch toxische Konzentrationen (s. Tabelle IX), die nach längerer Einwirkungszeit gewechselt wurden, wie in den Versuchen im Abschnitt 3c/β, und zwar kam Tier I in Leitungswasser (Kontrolle), Tier II in Coramin 1 : 500. Das dritte Tier wurde ebenfalls in Coramin 1 : 500 gebracht, wobei aber alle 45 Minuten die Coraminlösung durch eine frische Lösung gleicher Konzentration erneuert wurde, so oft, bis die Erholung eingetreten war. Es war mir auf diese Weise möglich, zu vergleichen zwischen Erholungsdauer in einfachem Leitungswasser, Coramin 1 : 500 in einmaliger Gabe, und Coramin 1:500, das in gewissen Abständen erneuert wurde, wie das aus Tabelle XI ersichtlich ist.

Tabelle XI.

Coramin in wiederholten Gaben nach Einwirkung hoch-toxischer Konzentrationen der Narkotika.

D = Dauer der Einwirkung des Narkotikum, E = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Erholung.

Pharmaka:		Leitungswasser (Kontrolle)	einfach Coramin 1 : 500	Coramin gewechselt alle 45 Min., 1 : 500
Aethylalkohol 1 : 25	D	2¼ Std.	2¼ Std.	2¼ Std.
	E	168	149	103
Chloralhydrat 1 : 100	D	87	88	89
	E	nicht in 12 Std.	49 Std.	n. i. 12 Std.
Avertin 1 : 2500	D	2 Std.	2 Std.	2 Std.
	E	660	137	74
Veronal 1 : 175	D	4½ Std.	4½ Std.	4½ Std.
	E	nicht i. 8½ Std.	n. i. 8½ Std.	508
Kava-Kava 1 : 25	D	87	91	91
	E	299	n. i. 12 Std.	156

Aus Tabelle XI kann man entnehmen, daß außer Chloralhydrat die Tiere, deren Coraminlösung gewechselt wurde, am schnellsten erholt waren. Bei Chloralhydrat ist die Erholungszeit sehr lang und läßt sich der Nacht wegen nicht so genau feststellen. Besonders deutlich sieht man beim Avertin und Aethylalkohol den Unterschied zwischen den Kontrolltieren, den mit einfachen Coramingaben und den mit wiederholten Coramingaben behandelten Tieren. Hier ergibt sich bezüglich der analeptischen Wirkung eine bedeutende Ueberlegenheit der mehrfachen Coraminzufuhr gegenüber der einfachen Coramingabe. Somit ergibt sich auch hier im Tierexperiment eine Bestätigung der analeptischen Wirkung von Coramin bei narkotischen Vergiftungen.

---

4. Vergleich der analeptischen Wirksamkeit von Coramin, Cardiazol und Hexeton.

Von den modernen Kampferersatzmitteln kommen praktisch außer Coramin nur das Cardiazol und Hexeton in Frage. Es schien mir nun reizvoll, die analeptische Wirkung dieser 3 Pharmaka an mit Narkotika behandelten Salamanderlarven zu vergleichen. Zu diesem Zwecke verschaffte ich mir zunächst einen Ueberblick über das Wirkungsbild und die Wirksamkeit dieser 3 Analeptika an den Salamanderlarven. Um die analeptische Wirkung der 3 Mittel miteinander vergleichen zu können, untersuchte ich den Einfluß von Coramin, Cardiazol und Hexeton in großen Reihenversuchen auf die Avertinnarkose der Larven. Hierbei wurden nicht nur 3 verschiedene als krämpfeerregend, aber nicht lähmend gefundene Konzentrationen der Analeptika, sondern auch 3 verschiedene Narkosestärken durch Variierung der Avertinkonzentration zugrunde gelegt. Das Avertin wählte ich aus der Reihe der von mir benutzten Narkotika deswegen aus, weil es einerseits über den Rahmen meiner Untersuchungen hinausging, alle Narkotika zu diesem Zwecke heranzuziehen und weil andererseits die Avertinnarkose der analeptischen Wirkung sich als am besten zugänglich erwiesen hatte.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle XII (s. S. 30) zusammengestellt, und zwar derart, daß jeder Absatz die Versuche verschiedener Konzentrationen der Analeptika auf die narkotische Wirkung einer bestimmten Avertinkonzentration umfaßt.

Tabelle XII.

Avertin + Coramin, bzw. Cardiazol bzw. Hexeton.

Zahlen geben die Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Krämpfe, Lähmung, bzw. Erholung an.

∞ Keine Krämpfe, bzw. keine Lähmung.

	Avertin + Coramin			Avertin + Cardiazol			Avertin + Hexeton		
	Cor. 1 : 1000	Cor. 1 : 500	Cor. 1 : 250	Card. 1 : 1000	Card. 1 : 500	Card. 1 : 250	Hex. 1 : 25000	Hex. 1 : 20000	Hex. 1 : 15000
a.	Avertin 1 : 30000 (Kontrolle): Lähmung = 36, Erholung = 52.								
Krämpfe	∞	25	17	∞	39	29	∞	∞	∞
Lähmung	∞	∞	∞	∞	∞	314	∞	63	29
Erholung						24		19	35
b.	Avertin 1 : 25000 (Kontrolle) Lähmung = 32, Erholung = 36.								
Krämpfe	∞	25	16	∞	30	18	∞	∞	∞
Lähmung	∞	∞	241	∞	159	∞	33	25	24
Erholung			15		10		8	15	25
c.	Avertin 1 : 20000 (Kontrolle) Lähmung = 28, Erholung = 40.								
Krämpfe	∞	24	16	∞	∞	17	∞	∞	∞
Lähmung	∞	∞	121	∞	154	139	32	29	24
Erholung			11		12	12	31	12	15

Die Tabelle XII veranschaulicht den Unterschied in der Beeinflussung der Avertinnarkose durch die 3 verschiedenen Analeptika deutlich. Man sieht, daß von den Larven, die zu den verschiedenen Avertinkonzentrationen Hexeton erhalten haben, alle bis auf ein einziges Tier gelähmt wurden und zwar in fast allen Fällen in noch kürzerer Zeit als die Kontrolltiere ohne Analeptikum. Nur bei einigen Versuchen sah ich bei den Hexeton-Avertin-Larven eine beschleunigte Erholung gegenüber den Kontrollen.

Von den Cardiazol-Avertinlarven wurden 4 gelähmt, aber immerhin war doch die Zeit bis zum Eintritt der Narkose recht erheblich verlängert und die Erholungszeit bedeutend verkürzt, sowohl den mit Hexeton behandelten Tieren als auch den Kontrolltieren ohne Analeptikum gegenüber.

Gelähmt wurden von den mit Coramin + Avertin behandelten Tieren nur 2 nach einer bedeutend längeren Zeit als die Kontroll- und Hexetontiere, während die Zeit bis zum Eintritt der Lähmung und der Erholung der beiden gelähmten Coramin-Avertinlarven ungefähr übereinstimmte mit der der entsprechenden Cardiazoltiere.

Beim Vergleich der 3 Analeptika stellt sich also heraus, daß das Hexeton nicht nur für sich allein eine bedeutend kleinere therapeutische Breite hat als das Coramin und Cardiazol, sondern in seiner Wirkung auf narkotisierte Larven nur in sehr bescheidenem Maße analeptisch wirksam ist. Dagegen sind Coramin und Cardiazol beide starke Analeptika und nach dem Ergebnis der Tabelle XII kann gesagt werden, daß das Coramin in seiner analeptischen Wirkung über das Cardiazol zu stellen ist.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Meine Untersuchungen über die analeptische Wirkung des Coramins auf narkotisierte Salamanderlarven bestätigen zunächst die mit anderen Methoden gewonnenen tierexperimentellen und die klinischen Ergebnisse, wie sie insbesondere von *Faust* 1), *Uhlmann* 2), *Asher* 3), *Gremels* 18), *Helaers* 19), *Schübel* 20), *Beck und Lendle* 21), *Killian und Uhlmann* 22), *Guth* 23), *Wuth* 24), *Thannhauser und Fritzel* 25), *Hübler* 26), *Schnaase* 27), *Burian* 23), *Fritz* 29), *Mörl* 30), *Niedermoser* 31), *Rudin* 32),

Domanig 33), *Fischmann* 34), *Gläser* 35), *Altmann* 36), *Crohn* 37), *Killian* 38) *und Specht* 39) veröffentlicht worden sind. Die günstige analeptische Wirkung von Coramin zeigte sich in meinen Untersuchungen an Salamanderlarven schon bei prophylaktischer Anwendung; dies dürfte im Hinblick darauf, daß auch beim Menschen, wie dies aus den klinischen Berichten von *Niedermoser* 31), *Fischmann* 34) und *Fritz* 29) hervorgeht, die Prophylaxe mit Coramin zum Beispiel vor Narkosen sich bewährt hat, immerhin von Bedeutung sein.

Besser als bei der prophylaktischen Anwendung war die analeptische Wirkung von Coramin bei gleichzeitiger Verabreichung zusammen mit dem Narkotikum. In diesen Untersuchungen gelang es, durch Coramin nicht nur in allen Fällen den Lähmungseintritt stark zu verzögern und die Erholung zu beschleunigen, sondern die Wirkung einiger Narkotika in sonst lähmenden Konzentrationen sogar vollständig aufzuheben und zwar beim Avertin fast regelmäßig, beim Veronal in einzelnen Fällen.

Am günstigsten gestaltete sich die analeptische Wirkung von Coramin in den Versuchen, wo das Coramin erst nach eingetretener Vergiftung zugeführt wurde. Da die Anordnung dieser Versuche den Erfordernissen der Praxis nachkommen, wo im allgemeinen (z. B. bei Vergiftungen und Narkosezufällen) die Coramintherapie erst nach Auswirkung der narkotischen Mittel einsetzt, dürfte dieser Teil meiner Untersuchungen von besonderem Interesse sein.

Es zeigte sich, daß das Coramin hier gewissermaßen therapeutisch angewendet, auf die durch alle untersuchten Narkotika bewirkten Lähmungszustände der Larven eine so starke analeptische Wirkung auszuüben vermochte, daß in vielen Fällen, und zwar am sichersten wiederum bei der Avertinnarkose, aber auch bei den mit Chloralhydrat und Veronal hervorgerufenen Lähmungen, eine außerordentlich schnell einsetzende Weckwirkung eintrat.

Tiere, die sich ohne Coramin nach Avertinnarkose zum Beispiel in 70 Minuten, bzw. nach Veronalnarkosen in 21 Stunden erholten, wurden durch Coramingaben schon in 2 bzw. 1 Minute aus dem Lähmungsstadium, und zwar nicht nur vorübergehend, erweckt. Diese auffallend starke analeptische Coramin-

wirkung trat nicht nur bei solchen Larven, die mit den lähmenden Schwellenkonzentrationen oder dicht oberhalb der lähmenden Schwelle liegenden Konzentrationen der Narkotika vergiftet waren, sondern auch bei solchen Larven ein, die durch toxische Konzentrationen, welche etwa in der Mitte zwischen der lähmenden und tödlichen Schwelle gelegen waren, in tiefste Lähmung versetzt worden waren. In diesen Fällen ließ sich die analeptische Wirkung von Coramin noch dadurch verbessern, daß die Coraminlösung in gleicher Konzentration mehrmals erneuert wurde. Dies würde der günstigen Wirkung wiederholter Coramingaben bei Vergiftungen am Menschen entsprechen.

Wurde Coramin gleichzeitig mit den tödlichen Schwellenkonzentrationen der Narkotika verabreicht, so konnte allerdings durch Coramin die tödliche Wirkung der Narkotika nicht aufgehoben werden; es zeigte sich vielmehr hierbei nur eine Verlängerung der Zeit bis zum Todeseintritt. Es ist aber zu bedenken, daß die Anordnung dieser Versuche mit letalen Dosen nicht den Anforderungen der Praxis entspricht, weil auf die Larven die tödliche Konzentration unverändert einwirken kann, so daß die etwaige Ausscheidung und Entgiftung der Narkotika in diesen Fällen fruchtlos verlaufen muß.

Bei Anordnung der Versuche analog den Verhältnissen bei der Vergiftung des Menschen derart, daß die Larven zwar der Wirkung der letalen Schwellenkonzentrationen der Narkotika ausgesetzt wurden, daß sie aber kurz vor dem zu erwartenden Eintritt des Todes aus der Narkotikumlösung in eine Coraminlösung überführt wurden, kam die günstige analeptische Wirkung des Coramins voll zum Ausdruck.

Bei dem allerdings nur an mit Avertin vergifteten Salamanderlarven durchgeführten Vergleich der analeptischen Wirksamkeit von Coramin, Cardiazol und Hexeton erwies sich, daß das Hexeton nur mäßige analeptische Wirksamkeit besitzt, insbesondere war die geringe therapeutische Breite des Hexetons als Nachteil dieses Kampferersatzpräparates festzustellen. Zwischen Coramin und Cardiazol, die beide in der therapeutischen Breite praktisch übereinstimmten, konnte die Entscheidung über die Güte der analeptischen Wirksamkeit nach meinen Untersuchungen zu Gunsten des Coramins gefällt werden, weil das Coramin in

seiner analeptischen Wirkung bei der Avertinvergiftung der Larven zuverlässiger als das Cardiazol war, das bei einzelnen Avertinkonzentrationen versagte.

IV. Zusammenfassung.

In Reihenversuchen an insgesamt 369 Feuersalamanderlarven wurde die analeptische Wirkung von Coramin auf die durch Aethylalkohol, Chloralhydrat, Avertin, Veronal und Kava-Kava bewirkte Narkose untersucht, wobei im ganzen 768 Einzelversuche ausgeführt wurden.

In den Vorversuchen wurde folgendes festgestellt: Coramin allein bewirkte an Salamanderlarven in der Konzentration 1 : 10000 Erregungserscheinungen, die durch Steigern der Coraminkonzentrationen an Heftigkeit zunahmen und dann als klonisch-tonische Krämpfe zum Ausdruck kamen. Diesen Krampferscheinungen folgte erst von der Konzentration 1 : 100 ab und erst nach einer Dauer von 99 Minuten, allgemeine Lähmung der Tiere, aus der sie sich verhältnismäßig schnell erholten, wobei nach Aufhören der Lähmung wieder ein langsam abklingendes Krampfstadium in Erscheinung trat.

Die therapeutische Breite von Coramin bei Salamanderlarven, gemessen an dem Quotienten lähmende: eben noch wirksame Schwellenkonzentration betrug >100.

Die Prüfung der Wirksamkeit der Narkotika allein an Salamanderlarven ergab:

Pharmaka	Lähmende Schwellenk.	Tödliche Schwellenk.	Therapeutische Breite
Aethylalkohol	1 : 125	1 : 25	5
Chloralhydrat	1 : 600	1 : 100	6
Avertin	1 : 40000	1 : 1000	40
Veronal	1 : 400	nicht bestimmt	
Kava-Kava	1 : 500	1 : 25	20

Von den untersuchten Narkotika hat demnach das Avertin an Salamanderlarven die größte Wirksamkeit und die größte therapeutische Breite. Die Erholung in Leitungswasser war auffallend verzögert bei den mit Chloralhydrat und Veronal behandelten Larven.

In den Hauptversuchen wurde folgendes festgestellt: Coramin (1 : 500), vor der Einwirkung der Narkotika zugeführt, hatte eine günstige analeptische Wirkung, die sich in der deutlichen, teils erheblichen Verlängerung der Zeit bis zum Eintritt der Lähmung und in der Verkürzung der Erholungszeit zeigte.

Wurde das Coramin nicht nur prophylaktisch gegeben, sondern auch noch gleichzeitig mit dem Narkotikum weitergereicht, so war die analeptische Wirkung wesentlich verstärkt.

Coramin, gleichzeitig mit lähmenden Narkotikakonzentrationen den Larven zugeführt, hatte in allen Fällen eine analeptische Wirkung, die sich nicht nur in der Verlängerung der Lähmungs- und der Verkürzung der Erholungszeiten zeigte, sondern sich bei der Avertin- und Veronalnarkose in verstärktem Maße darin zu erkennen gab, daß überhaupt keine Lähmung mehr eintrat. Als günstigste Coraminkonzentration erwies sich hierbei Coramin 1 : 500, während bei den Chloralhydrattieren Coramin 1 : 250 eine bessere Wirkung als Coramin 1 : 500 aufwies.

Coramin, gleichzeitig mit der tödlichen Schwellenkonzentration der Narkotika zugeführt, vermochte bei Aethylalkohol und Kava-Kava den Eintritt der Lähmung zwar nicht, wohl aber den Eintritt des Todes zu verzögern, während Coramin bei den Chloralhydrat- und Avertintieren eine ganz erhebliche Verzögerung der Lähmung und des Todeseintrittes bewirkte, bei diesen Narkotika somit eine starke analeptische Wirkung aufwies.

Coramin, nach Einwirkung der Narkotika zugeführt, hatte einen bedeutend stärkeren analeptischen Einfluß als bei vorheriger oder gleichzeitiger Zufuhr.

Wurde die Lähmung der Larven durch Narkotikakonzentrationen oberhalb der lähmenden Schwellenkonzentration herbeigeführt, so bewirkte Coramin in allen Fällen eine schnelle Aufhebung des Lähmungszustandes und zwar ganz besonders schnell (in ein bis zwei Minuten) nicht nur bei den Avertintieren, sondern auch bei den Chloralhydrat- und Veronallarven, die sich ohne Coramingaben sehr langsam (in $1^1/_2$—3 Stunden) erholten.

Auch die durch 4 beziehungsweise 3 Stunden Einwirkungszeit toxischer Narkotikakonzentrationen hervorgerufene schwere Lähmung der Salamanderlarven konnte durch Coramin 1 : 500 sehr günstig im analeptischen Sinne beeinflußt werden.

Coramin, kurz vor Eintritt des Todes gegeben, konnte den Todeseintritt in allen Fällen abwenden und die Erholungszeit bedeutend verkürzen.

Coramin, in mehrfach erneuerten Gaben, bewirkte bei den schwer gelähmten Salamanderlarven eine noch schnellere Erholung als nach einmaliger Zufuhr.

Beim Vergleich der analeptischen Wirksamkeit von Coramin, Cardiazol und Hexeton an avertinvergifteten Larven war das Coramin sowohl dem Cardiazol als auch ganz besonders dem Hexeton überlegen.

Zum Schluß spreche ich Herrn Prof. Dr. med. *O. Geßner* für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit, sowie Herrn Prof. Dr. med. *M. Baur* für die Ueberlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut meinen aufrichtigen Dank aus.

Literaturverzeichnis.

1) *Faust.* Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1924, Nr. 10, S. 229.
2) *Uhlmann.* Zeitschrift f. d. gesamte experimentelle Medizin, 1926, Bd. 31, S. 556.
3) *Asher.* Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1926. Nr. 23.
4) *Schübel.* Klinische Wochenschrift, 1925, Nr. 47, S. 2245.
„ Zeitschrift f. d. gesamte experimentelle Medizin, 1926, Nr. 48, S. 593.
5) *Thannhauser* u. *Fritzel.* Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1924, Nr. 10, S. 232.
6) *Burian.* Wiener klinische Wochenschrift, 1925, Nr. 39, S. 1064.
7) *Wuth.* Münchner Medizinische Wochenschrift, 1925, S. 1915.
8) *Guth.* Klinische Wochenschrift, 1925, Nr. 14, S. 562.
9) *Straumann.* Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1926, Nr. 12, S. 278.
10) *Buschmann.* Medizinische Klinik, 1925, Nr. 52, S. 1961.
11) *Hirsch.* Klinische Wochenschrift, 1926, Nr. 19, S. 870.
12) *Guggenheimer.* Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1926, Nr. 20, S. 837.
13) *Fahrenkamp.* Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1928, Nr. 15, S. 640.
14) *Beutel.* Medizinische Klinik, 1927, Nr. 19, S. 726.
15) *Crohn.* Medizinische Klinik, 1932, S. 118, S. 1034, S. 1200.
16) *Killian* u. *Uhlmann.* Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie, 1932, Bd. 163, S. 122.
17) *Geßner.* Narkose und Anaesthesie, 1929, Heft 5, S. 129. u. Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie, 1929, Bd. 142, S. 62.
18) *Gremels.* Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie, 1931, Bd. 162, S. 29.
19) *Helaers.* Archives internationales de pharmacodynamie, 1929, Bd. 35, S. 221.
20) *Schübel.* Klinische Wochenschrift, 1925, Nr. 47, S. 2245.
21) *Beck* u. *Lendle.* Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. 1932, Bd. 167, S. 599.
22) *Killian* u. *Uhlmann.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1932, Bd. 163, S. 122, u. Killian, Klinische Wochenschrift, 1932, Nr. 31, S. 1447.
23) *Guth.* a. a. O.
24) *Wuth.* a. a. O.
25) *Thannhauser* u. *Fritzel.* a. a. O.
26) *Hübler.* Wiener klinische Wochenschrift, 1926, Nr. 15, S. 425.
27) *Schnaase.* Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1928, S. 1887.
28) *Burian.* a. a. O.
29) *Fritz.* Medizinische Klinik, 1927, Nr. 8, S. 291.

30) *Mörl.* ebenda, 1931, Nr. 25, S. 916.
31) *Niedermoser.* Münchn. Mediz. Wochenschr., 1932, Nr. 13, S. 520.
32) *Rudin.* Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1932, Nr. 22, S. 855.
33) *Domanig.* Wiener klinische Wochenschrift, 1931, Nr. 36, S. 1129.
34) *Fischmann.* Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, 1931, Bd. 233, S. 88 u. Dtsch. Med. Wochenschr. 1932, S. 212.
35) *Gläser.* Medizinische Klinik, 1932, Nr. 15, S. 514.
36) *Altmann.* Medizinische Klinik 1932, Nr. 43, S. 1498.
37) *Crohn.* a. a. O.
38) *Killian.* Klinische Wochenschrift 1931, Nr. 31, S. 1447.
39) *Specht.* Zentralblatt f. Chirurgie, 1932, Nr. 22. S. 1345.

Lebenslauf.

Am 7. Mai 1909 wurde ich, Adolf Gottfried Behrends, in Hingstheide bei Wrist (Holstein) als Sohn des Landwirts Bernhard Behrends geboren.

Ostern 1916 kam ich in die Volksschule und besuchte anschließend daran das Staatliche Marien-Gymnasium in Jever (Oldenburg), wo ich im Februar 1929 die Reifeprüfung bestand. Sodann widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde, zunächst vier Semester in Marburg, dann ein Semester in Rostock. Im Winter 1931 kehrte ich wieder nach Marburg zurück, wo ich am 15. November 1932 die zahnärztliche Prüfung bestand und die Approbation als Zahnarzt erhielt. Vom November 1932 bis Februar 33 war ich im Pharmakologischen Institut mit den Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg: Arndt †, Baur, Boeminghaus, Brammer, Dittler, Fliege, Geßner, Göppert, Grüneisen, Jaeck, Kunzendorf, Loebell, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, v. Reckow, Schubert, Seidel, Strecker, Versé, Wiedhopf.

In Rostock: Fischer, Ganter, Moral, Reinmöller, v. Wasilewski.